



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

#### **RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL EN ASISTOLIA EN EL HUMV**

**“RESULTS OF KIDNEY TRANSPLANTATION  
AFTER CIRCULATORY DEATH IN THE HUMV”**

**Autor/a:** TERESA CASTRO G<sup>a</sup>-MONTESINOS

**Director/es:** EMILIO RODRIGO CALABIA

EDUARDO MIÑAMBRES GARCÍA

**Santander, junio-2021**

## ÍNDICE

1. Resumen/Abstract. ....	2
2. Introducción	
2.1. Importancia de la enfermedad renal crónica y modalidades de tratamiento sustitutivo renal (TSR).....	3
2.2. Evolución de la lista de espera de trasplante renal .....	5
2.3. Expansión del número de donantes .....	8
2.4. La donación en asistolia.....	9
2.5. Resultados globales de donación en asistolia vs. muerte cerebral .....	11
2.6. Factores asociados que influyen en el resultado del trasplante DA .....	14
2.7. Donación con criterios extendidos .....	15
3. Objetivos.....	17
4. Metodología	
4.1. Selección de pacientes y definición y registro de variables.....	18
4.2. Análisis estadístico.....	18
5. Resultados .....	20
5.1. Tablas.....	21
5.2. Figuras .....	25
6. Discusión .....	28
7. Conclusiones .....	32
8. Agradecimientos .....	33
9. Bibliografía .....	34

## **1. RESUMEN/ABSTRACT**

### **RESUMEN:**

La donación en asistolia ha resultado una fuente adicional de donación consistente en el trasplante de riñones de sujetos que han fallecido por parada cardiocirculatoria y que cumplen las condiciones necesarias para ser donantes. Con la introducción de la donación en asistolia en el trasplante renal se ha conseguido expandir el pool de donantes y reducir los tiempos de las listas de espera, aumentando la supervivencia respecto a seguir en diálisis. El uso de estos injertos se ha relacionado con mayor tasa de función retrasada del injerto y mayor incidencia de no función primaria, pero se ha visto que a largo plazo ofrece supervivencias de injerto y paciente similares a la donación en muerte encefálica. En este estudio se pretende comparar dentro de un pool de donantes cogidos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) que las tasas de supervivencia y los resultados de los injertos de donación renal en asistolia y los de donación en muerte encefálica son similares. Se concluye que los resultados obtenidos con la donación en asistolia son comparables a los de otras modalidades de donación, lo que justifica el desarrollo de los programas de trasplante renal en asistolia.

### **ABSTRACT**

Donation after circulatory death (DCD) it's an additional source of donation that takes kidneys from subjects who meet the necessary conditions to be donors and have died due to cardiocirculatory arrest. The introduction of DCD in kidney transplantation has expanded the donor pool and reduced the waiting list times, increasing survival rates compared to stay on dialysis. The use of these grafts has been associated with a higher rate of delayed graft function and a higher incidence of primary non-function, but it has been shown that in the long term it offers a similar graft and patient survival than donation after brain death (DBD). Within a pool of donors taken from the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), this study aims to see if the survival rates and results of DCD and DBD kidney grafts are similar. It concludes that the results of DCD are comparable to those of other donation modalities, which justifies the development of DCD transplantation programs.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Importancia de la enfermedad renal crónica y modalidades de tratamiento sustitutivo renal (TSR)

La **enfermedad renal crónica (ERC)** es una patología con gran morbilidad y mortalidad, especialmente cardiovascular, causada por un deterioro de los riñones de forma crónica e irreversible. Se define ERC como “la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal, o un filtrado glomerular (FG)  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  sin otros signos de enfermedad renal”.<sup>[1]</sup>

La prevalencia media de la ERC es de aproximadamente un 7%, aumentando en enfermos con DM o HTA hasta el 35-40%. Es el desenlace de múltiples patologías, en las que los riñones pierden su capacidad de filtrado, pudiendo progresar a un fallo renal y verse en la necesidad de necesitar diálisis o realizar un trasplante renal.<sup>[1]</sup>

Se puede clasificar según su filtrado glomerular en cinco categorías, o según su grado de albuminuria en tres categorías, siendo la proteinuria el factor pronóstico modificable más potente de progresión de ERC.<sup>[1]</sup>

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción	
G1	$\geq 90$	Normal o elevado	
G2	60-89	Ligeramente disminuido	
G3a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido	
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido	
G4	15-29	Gravemente disminuido	
G5	$< 15$	Fallo renal	
Categorías albuminuria	Orina 24 hs	Muestra ...	Muestra aislada
	mg/24 hs	Alb/Cre mg/g	Pro/Cre mg/mg
A1: Normal o levemente elevada	$< 30$	$< 30$	$< 0,15$
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	$> 0,3$
A3: Muy elevada	$> 300$	$> 300$	$> 300$

Tabla 1. Clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria o proteinuria

Tabla 1. Clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria o proteinuria<sup>[1]</sup>

Un filtrado  $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  corresponde a un grado V de la clasificación de KDIGO (Guía de práctica clínica de para la evaluación y el tratamiento de la ERC).<sup>[1]</sup> En este momento hablaríamos de una **ERC terminal (ERT)**, en la que el riñón ha perdido aproximadamente el 90% de su capacidad funcional<sup>[2]</sup> y se necesitaría realizar una terapia renal sustitutiva. Lo ideal es el trasplante renal anticipado, pero no siendo posible esta opción se haría hemodiálisis o diálisis peritoneal.<sup>[1]</sup>

En España la prevalencia de la ERT continúa en ascenso, en 2018 estando por encima de 1300 pacientes por millón de población (pmp). El 54,7% de los pacientes con ERT están trasplantados, el 40,3% en hemodiálisis y la diálisis peritoneal se mantiene alrededor del 5%.<sup>[3]</sup>

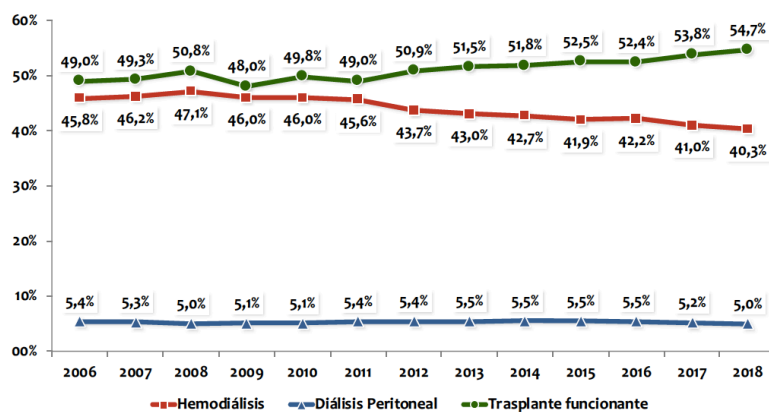


Figura 1. Evolución de la Prevalencia por modalidad de TRS (%). N= 61764 (1321,9 pmp).<sup>[3]</sup>

Según el registro español de enfermedades renales (REER), en el informe de diálisis y trasplante que presentaron en 2018, la mortalidad de la ERT en terapia renal sustitutiva se mantiene entre el 8% y 9% anual en 2018 (5128 fallecidos sobre 61764 pacientes prevalentes), resultando de la hemodiálisis el 15,9% (3957/24900), de la diálisis peritoneal el 9,6% (298/3098) y solo un 2,6% del trasplante (873/33766).<sup>[3]</sup>

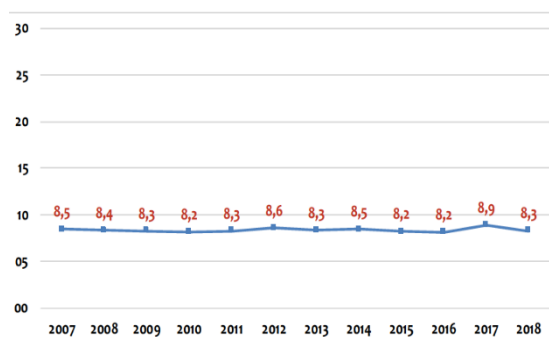


Figura 2. Evolución de la mortalidad (%)<sup>[3]</sup>

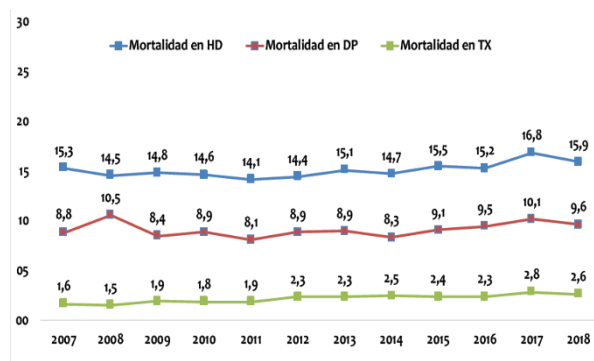


Figura 3. Evolución de la mortalidad por TRS (%)<sup>[3]</sup>

El riesgo de hospitalización y mortalidad es extremadamente alto los primeros meses de diálisis, teniendo un riesgo de mortalidad diez veces mayor que la población general, además de mayores tasas de hospitalización y empeoramiento de la calidad de vida.<sup>[2]</sup> De las muertes en diálisis, la causa más frecuente de fallecimiento es la enfermedad cardiovascular, y en los primeros 90 días (3 meses) pueden explicarse por infecciones por presencia de catéter venoso central (CVC) o hipoalbuminemia <3,5 g/dl.<sup>[4]</sup>

En conclusión, permanecer en diálisis por una ERT se asocia a mayor tasa de mortalidad que el trasplante renal, sobretodo en los primeros meses. Por tanto, el mejor tratamiento para la ERT es el trasplante, que ofrece mejor supervivencia y calidad de vida para el receptor.

## 2.2. Evolución de la lista de espera de trasplante renal

Según la Organización Nacional de Trasplante (ONT), durante el año 2019 se han realizado un total de 3423 trasplantes renales, aumentando en un 3,32% con respecto al año 2018 (3313 trasplantes), siguiendo una tendencia ascendente en los últimos años.<sup>[5]</sup>

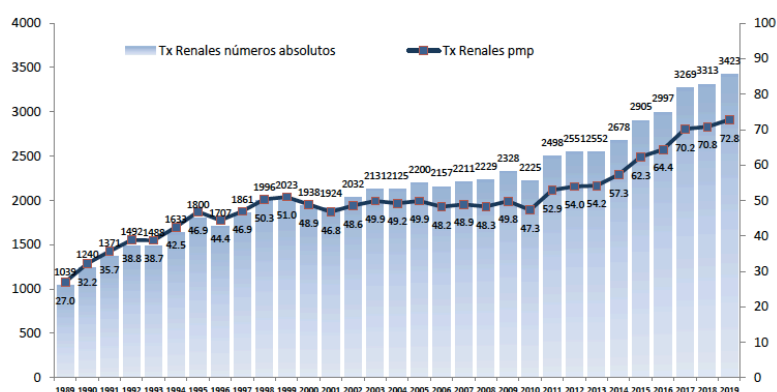


Figura 4. Procedimientos de trasplante renal realizados en España según el tipo de donante. España 2001-2019.<sup>[5]</sup>

El número de donantes renales efectivos en el año 2019 fue de 1725 donaciones, de las cuales se utilizaron un 82,8%. El número de donantes ha aumentado con respecto a años anteriores, habiendo en el año 2016, 1466 donaciones, en el año 2017, 1620 donaciones, y el año 2018, 1677 donaciones; pero el porcentaje de utilización se ha mantenido en unas cifras similares, rondando el 82%.<sup>[5]</sup>

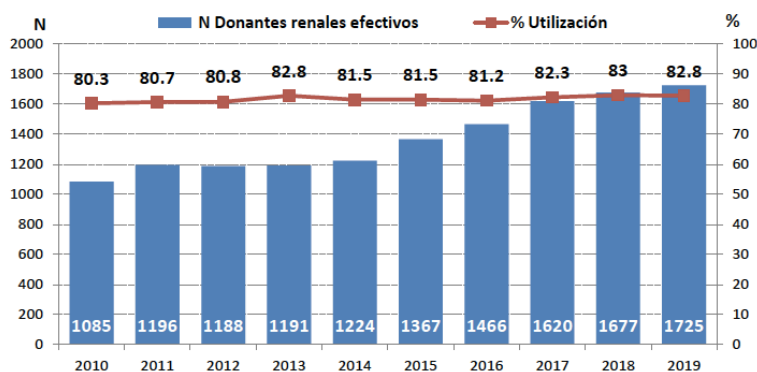


Figura 5. Evolución del número de donantes renales efectivos y porcentaje de utilización (donantes efectivos/donantes renales). España 2010-2019. <sup>[5]</sup>

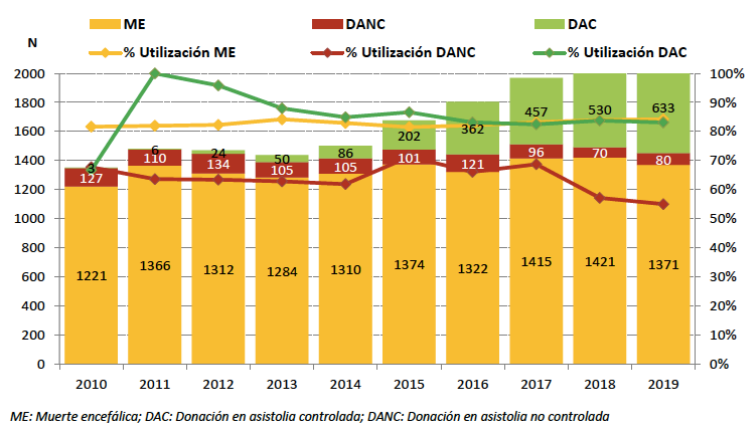


Figura 6. Evolución del número de donantes renales y porcentaje de utilización (donantes efectivos/donantes renales) en función del tipo de donante. España 2010-2019. <sup>[5]</sup>

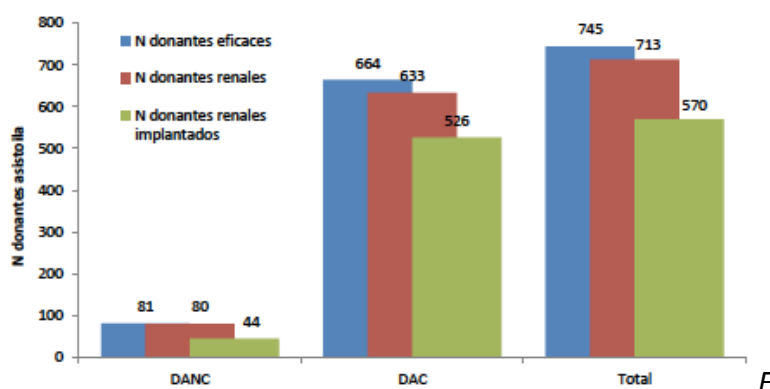


Figura 7. Número de donantes en asistolia totales, con extracción renal (donantes renales) y con utilización renal (donantes renales implantados) según tipo de asistolia. España 2019. <sup>[5]</sup>

En el año 2019, se han realizado 3423 trasplantes, siendo la lista de espera a finales de 2018 de 3933 personas, por lo que hay un remanente de 520 personas que no han sido trasplantadas y que se incorporan a la lista de espera del siguiente año, no habiendo

variado a finales de 2019. A medida que han avanzado los años ha aumentado el número de trasplantes realizados al año; en cambio, aunque desde 1991 ha disminuido la lista de espera, a partir de 1998 ha empezado un ligero ascenso, tras lo cual ha comenzado a descender en 2009, aunque sin llegar a igualarse con el número de trasplantados.<sup>[5]</sup>

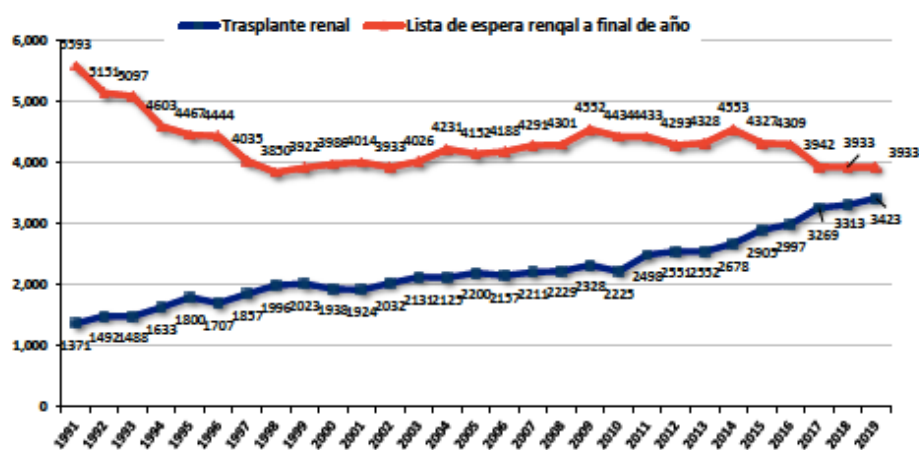


Figura 8. Evolución de la lista de espera renal a final de año y del trasplante renal. España 1991-2019.<sup>[5]</sup>

La lista de espera global estimada consiste en la suma del número de trasplantes realizados hasta finales de año a la lista de espera, por lo que a 3933 personas en la lista se le suman los 3423 trasplantes realizados en 2019, con lo que se obtendría una lista de espera global estimada de 7356 personas en total.<sup>[5]</sup>

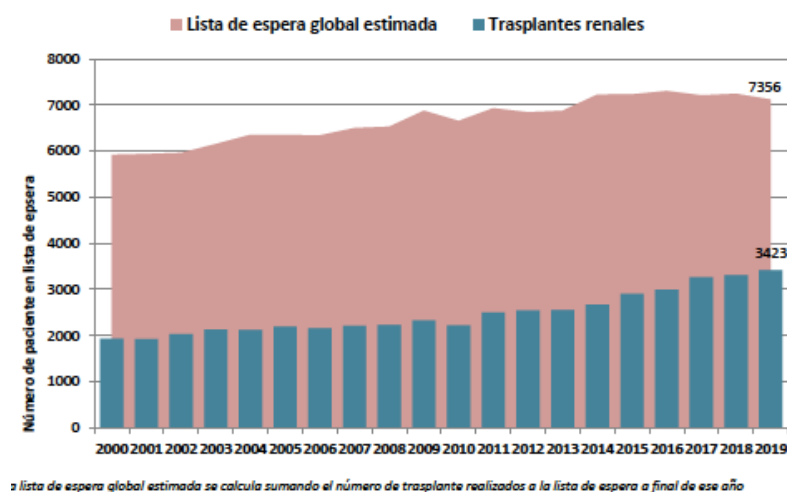


Figura 9. Evolución de la lista de espera renal global estimada y del trasplante renal. España 2000-2019.<sup>[5]</sup>

Según Heilman et al. la diferencia entre los pacientes con ERT que se encuentran en lista de espera y el número de trasplantes realizados al año está aumentando a nivel



global en la última década.<sup>[6]</sup> Por tanto, es necesario valorar otros tipos de donación a parte de la donación en muerte encefálica (DME) para aumentar el pool de donantes y disminuir la lista de espera, y ampliar los criterios de inclusión de donantes, ya que durante el transcurso de este periodo de tiempo el paciente se encuentra dializado, lo que conlleva una serie de riesgos y afecta a su supervivencia.<sup>[6]</sup>

### 2.3. Expansión del número de donantes

De cara a aumentar el número de donantes se ha comenzado a usar riñones de donantes con criterios extendidos, que incluyen daño renal agudo (DRA), diabetes, hipertensión, aumento de la edad del donante, resultados de la biopsia, prolongación en los tiempos de isquemia y cambio en el tipo de donación, incluyendo donantes en asistolia. Se ha visto, como refiere la revisión realizada por Heilman et al. que, pese a la reticencia de muchos centros para usar este tipo de donantes, la supervivencia es similar y conlleva un beneficio frente a los pacientes con ERT que se encuentran esperando un trasplante.<sup>[6]</sup>

Entendiendo por DRA una creatinina terminal  $\geq 2.0$  mg/dL o necesitar diálisis por parte del donante, Heilman et al. concluyó en un estudio llevado a cabo a un total de 162 riñones trasplantados, que, aunque usar injertos provenientes de donantes con daño renal agudo sin necrosis cortical aumenta el riesgo de retraso en la función de injerto (FRI), ocurriendo en el 66% de los fracasos renales agudos frente al 27% del grupo control, tienen resultados similares en cuanto a riesgo de no función primaria (NFP) y supervivencia del injerto frente a aquellos donantes sin daño agudo. La supervivencia del injerto a 3 años fue del 91,4% en el grupo de riñón con DRA, con resultados similares en el grupo de control.<sup>[6]</sup>

En relación con la diabetes se ha comprobado que, en los donantes diabéticos, sobre todo en aquellos con buen estado renal basal sin enfermedad sistémica grave y diabetes de poco tiempo de evolución, la supervivencia del injerto es menor que en los provenientes de donantes sin esta patología de base, particularmente en receptores no diabéticos. Aun así, se ha visto que aporta un beneficio significativo si se compara a permanecer en lista de espera con diálisis.<sup>[6]</sup>

Respecto a la hipertensión, ocurre algo similar que en la diabetes. Se concluyó que, en términos absolutos, aunque aumenta el riesgo de fallo de aloinjerto, confiere una mayor supervivencia frente a permanecer en diálisis.<sup>[6]</sup>

De estos criterios extendidos, la **donación renal en asistolia** (DA) es una fuente adicional de órganos para trasplante que puede contribuir a aumentar el pool de donantes y acortar los tiempos en las listas de espera, contribuyendo a una mayor supervivencia respecto a estar en diálisis y similar frente a donación en muerte cerebral, tema en el que se va a centrar esta revisión y profundizaremos más adelante.<sup>[7]</sup>

## 2.4. La donación en asistolia

La donación en asistolia consiste en trasplantar riñones que proceden de sujetos que cumplen las condiciones necesarias para ser donantes y han fallecido por parada cardiocirculatoria, tras una pérdida irreversible de la función circulatoria. Se entiende por pérdida irreversible una incapacidad de restaurar la función cardiorrespiratoria tras realizar maniobras de RCP avanzadas durante el tiempo y pautas que exigen los protocolos, junto con un periodo posterior de observación de 5 minutos sin maniobras de cardiocompresión y ventilación mecánica, para asegurar que no se produce un fenómeno de autorresucitación.<sup>[7]</sup>

Esta definición cambia en función de dónde y en qué circunstancias se produce la muerte, permitiendo clasificar a los donantes en cuatro tipos en función de sus características, según la clasificación de Maastricht de 1995. En España se sigue la clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011), que se presenta en la siguiente tabla (*tabla 2*).<sup>[7]</sup>

Tipo	Localización	Descripción	Equipo de trasplante
I	Fallecido fuera del hospital	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.	No está presente (donante “no controlado”)
II	Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías IIa y IIb	
II.a	Extrahospitalaria	La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.	No está presente (donante “no controlado”)
II.b.	Intrahospitalaria	La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.	Variable, generalmente no está presente (“donante no controlado”)
III	A la espera del paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación de tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.	Presente (donante “controlado”)
IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.	Presente (donante “controlado”)

*Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011).*<sup>[7]</sup>

Esta clasificación se puede subdividir en donante no controlado y controlado. En España se usa preferentemente donantes de tipo IIb (no controlado) y III (controlado).

- El tipo IIb incluye pacientes que sufren una parada cardiorrespiratoria en el ámbito intrahospitalario, y tras ser sometido con inicio inmediato a maniobras RCP por el personal sanitario se establece una pérdida irreversible de la función

circulatoria. Generalmente no está presente el equipo de trasplante, por lo que se considera no controlado.

- El tipo III incluye pacientes sin contraindicación para la donación, dada su patología de ingreso y posterior evolución, en los que se ha decidido junto con la familia o el representante legal la limitación del soporte vital, y que tras retirar estas medidas se produce una parada circulatoria en un rango de tiempo compatible con la donación. El equipo de trasplante está presente durante el proceso, por lo que se considera un donante controlado.<sup>[7]</sup>

Hasta que los riñones son extraídos se necesita un método de preservación que conserve la viabilidad de los órganos tras el paro cardíaco. Estos métodos difieren de si son donantes en asistolia controlados (DAC) o no controlados (DANC).

En los DAC existen cuatro métodos. En la mayor parte de los casos se realiza una extracción súper rápida de los órganos sin ninguna preservación previa; pero también se pueden canular las arterias y venas femorales de forma premortem o postmortem, y mantener con perfusión fría in situ a través de una cánula arterial estándar; o se puede hacer solo premortem, y administrar la perfusión fría in situ a través de un catéter de doble balón y triple luz o bien preservarlo tras la canulación premortem con oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).<sup>[7]</sup>

En los DANC, mayoritariamente se usa previo a la extracción de los órganos la ECMO en normo o hipotermia, tras haber canulado las arterias y venas femorales.

La preservación de órganos en frío consiste en la exanguinación del mismo y reemplazar la sangre por una solución de preservación a 4°C, que puede ser la solución UW (U de Wisconsin), la Eurocollin o la Celsior, entre otras.<sup>[7]</sup>

La ECMO en cambio consiste en un sistema de asistencia mecánica circulatoria y respiratoria extracorpórea de corta duración, que lleva incorporado un oxigenador de membrana y un intercambiador de temperatura. Se indica tanto en un compromiso vital por shock cardiogénico o insuficiencia respiratoria en paciente vivo, o para mantener la viabilidad de un órgano de cara a realizar un trasplante.<sup>[8]</sup> En este último sentido, en la ECMO se canulan la arteria y la vena femoral, se conecta al sistema de circulación extracorpórea, y a través de la arteria femoral contralateral se coloca un balón de Fogarty para interrumpir el flujo por encima del nivel de la arteria mesentérica superior.<sup>[9]</sup>

En ambos casos, una vez extraídos los riñones se almacenan en frío a 4°C con soluciones de preservación o con perfusión en máquina.<sup>[7]</sup>

Desde la parada cardíaca hasta que el órgano se revasculariza en el receptor, sufre un periodo de isquemia en el que pueden darse lesiones que, en función de la duración del mismo, influyan de manera significativa en la función del injerto y en la viabilidad de la donación.

El **tiempo de isquemia caliente (TIC)** es el periodo que va en el DANC desde la parada cardíaca hasta que se comienza a preservar los órganos del donante con soluciones de preservación, y en el DAC desde que se retira el soporte vital. Un aumento del tiempo

de isquemia caliente se puede relacionar con lesiones tisulares y necrosis tubular aguda, siendo solo reversible en periodos inferiores a 30-60 minutos.<sup>[7]</sup> TIC superiores pueden conllevar una menor supervivencia del injerto a corto y largo plazo.<sup>[9]</sup>

El **tiempo de isquemia fría (TIF)** es el periodo que transcurre desde que se comienza su preservación a 4°C hasta que se revasculariza en el receptor. Para tiempos inferiores a 24h, el uso de una máquina de perfusión o un almacenamiento estático es indistinto; tras 24h de isquemia, resulta más efectiva la máquina de perfusión.<sup>[7]</sup>

Hay que considerar que un TIF prolongado se relaciona con peor función renal y menor supervivencia del injerto en casos de DA.<sup>[9]</sup> Un TIF por encima de las 24h se asocia con mayor probabilidad a un **retraso en la función inicial del injerto**<sup>[7]</sup> y menor supervivencia del injerto en casos de DA, objetivándose en el tercer mes postrasplante reducciones del FGE de hasta -5ml/min.<sup>[9]</sup>

## 2.5. Resultados de donación en asistolia vs. muerte cerebral.

De los 3423 trasplantes renales realizados en el 2019, 2074 fueron por muerte encefálica (ME), 1014 por donación en asistolia (DA) y 335 de donante vivo. Dentro de las donaciones en asistolia, en España predomina la donación controlada (DAC), habiéndose realizado en el último año un total de 935 trasplantes, frente a la donación no controlada (DANC), de los que se hicieron 79 trasplantes.<sup>[5]</sup>

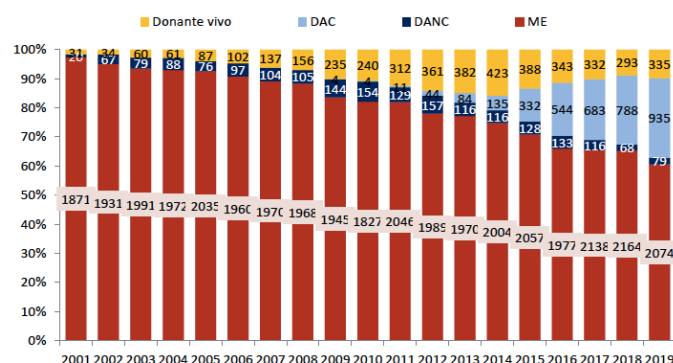


Figura 10. Actividad de trasplante renal (número absoluto y pmp). España 1989-2019<sup>[5]</sup>

En los últimos años se ha producido un aumento de trasplante renal por DA, con un claro ascenso de su actividad desde el año 2014, en el que se realizaron 251 trasplantes de DA, hasta los datos registrados por la ONT en el año 2019 realizándose 1014 trasplantes.<sup>[5]</sup>

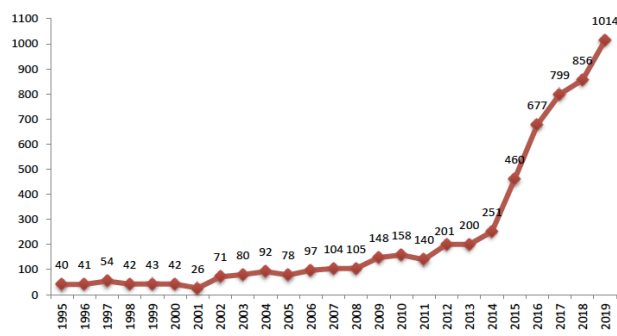


Figura 11. Evolución de la Actividad de Trasplante Renales de donante en asistolia. España 1995-2019.<sup>[5]</sup>

Basándonos en el metaanálisis realizado por Gavriilidis y Inston “*Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation*”, y en los estudios en los que se ha sustentado esta revisión sistemática, compararemos diversos parámetros relacionados con el trasplante renal que justifiquen este aumento del trasplante en asistolia durante los últimos años.

Una de las principales variables a estudio y en la que más diferencias existen entre los dos procedimientos de donación es el **retraso de la función injerto**, consistente en la necesidad de recibir hemodiálisis durante la primera semana del trasplante o en un aumento de la creatinina sérica  $>2,5\text{mg/dl}$  al séptimo día del postoperatorio.<sup>[10]</sup>

El riesgo de FRI con un injerto de DA es el doble que en un injerto de DME, al aumentar el tiempo de isquemia caliente en asistolia, que causa mayor lesión en el injerto, habiendo un 49% de incidencia de FRI en Reino Unido y un 56% en Países Bajos, según recoge Summers et al., correlacionándose con la incidencia informada por otros estudios.<sup>[11]</sup> En el Gavriilidis se objetivó un 44% de incidencia de FRI en la cohorte de DA frente al 31% de DME.<sup>[10]</sup>

Brook et al., incluido en dicho metaanálisis, realiza una revisión de la literatura respecto a la donación en asistolia desde 1997 a 2006. Concluye que los receptores de DA con FRI presentan una tasa de supervivencia mayor que frente a esta misma situación en DME.<sup>[10] [12]</sup> Se concluyó que la supervivencia del injerto a 1 y 5 años fue parecida en DA y en DME, cumpliendo en todo caso los injertos en DA los valores establecidos por la “British Transplant Society”, de un 80% y un 60% a 1 y 5 años, respectivamente.<sup>[13]</sup>

Summers et al. 2013 obtuvo resultados similares en una comparación de 1827 receptores de donantes en asistolia con 4663 receptores de riñones de DME, con una media de edad de donantes similar (50 años), aunque la media de edad de los receptores de DA era mayor que los de DME.

No hubo diferencia de supervivencia del paciente a 3 años (DA 91,4%, DME 92,2%; HR 0,98; IC del 95% 0,75-1,30;  $P = 0,93$ ) ni de supervivencia de injerto a 3 años (DA 88,2%, DME 90,0%; HR 1,18; IC del 95% 0,95-1,47;  $P = 0,13$ ).<sup>[14]</sup>

Summers et al. 2015 amplió y actualizó el análisis, incluyendo 3639 receptores de donantes en asistolia y 11273 receptores de riñones de DME entre 2001-2012, con una mediana de seguimiento de 7,5 años (desde 4,5 hasta 10,7 años). La supervivencia de injerto a 5 y 10 años fue similar en DA frente a DME (85,9% y 74,9%, respectivamente, para los receptores de riñones DA; y 84,5% y 74,3% para los receptores de riñones DME). A los 5 años la supervivencia del paciente no ajustada a la edad fue menor en receptores de DA frente a riñones de DME (86,5% vs 89,4%;  $P=0,0001$ ), al ser los receptores más mayores en DA, pero una vez se ajustó no hubo diferencias (HR 1,18; IC del 95% 0,8-1,1;  $p=0,28$ ).<sup>[11]</sup>

Sin embargo, Tojimbara et al. notificaron menor supervivencia del injerto a 10 años en DA frente a DME.<sup>[10]</sup> Realizaron un estudio con 256 injertos de DA, de los cuales un 72% desarrolló FRI, siendo la tasa de supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años de un 80, 72 y 53%, respectivamente, y siendo significativamente más altas en aquellos injertos con función inmediata.<sup>[15]</sup>

Aunando la información de estos y otros estudios, Gavriilidis ha valorado las tasas de supervivencia de injerto y de paciente a 1, 3, 5 y 10 años entre DA y DME y como influye en ellas este retraso de función.

Concluyó que no se han demostrado diferencias significativas en la tasa de supervivencia del injerto a 1, 3, 5 y 10 años, ni en las tasas de supervivencia del paciente a 1, 3 y 10 años entre los dos procedimientos (DA y DME). Sólo destaca una mayor supervivencia a 5 años del paciente en la cohorte de DME frente a DA.<sup>[10]</sup>

Hay que resaltar que los resultados de supervivencia tienen una heterogeneidad del 0% entre los distintos estudios, excepto en la supervivencia a 10 años del paciente, que tiene una heterogeneidad moderada del 33%. Añadir que existe una contradicción entre los tamaños muestrales a 5 y 10 años, pudiendo estar influida la tasa de supervivencia a 10 años por el pequeño tamaño de la muestra, al incluirse este rango de tiempo en menos estudios.<sup>[10]</sup>

Se extraen conclusiones parecidas de otro estudio realizado en los Países Bajos, Schaapherder et al., que no se encuentra recogido en este metaanálisis. En él, usando un registro de 2711 injertos en DA y 3611 en DME de características equiparables, desde el 2000 hasta el 2017, se compara a corto (90 días tras trasplante) y largo plazo la supervivencia del injerto y del receptor a 10 años. Se confirmó que los injertos en DA presentan mayor susceptibilidad a la isquemia fría y que existe una mayor incidencia de pérdida temprana del injerto y FRI, pero que no repercute negativamente a largo plazo en las tasas de supervivencia si se compara al DME (supervivencia combinada del injerto a 10 años: 73,9% [IC del 95%: 72,5–75,2]; supervivencia combinada del receptor: 64,5% [IC del 95%: 63,0–66,0%]).<sup>[16]</sup>

Otra variable a estudiar en un trasplante es el **rechazo agudo del injerto**, que se define como cualquier aumento inexplicable de la creatinina sérica en un 25% desde su nivel basal, incluyendo una biopsia posterior que confirme el rechazo.<sup>[10]</sup>

Tras comparar los estudios, se ha visto que hay menor tasa de rechazos agudos en DA 9% frente a DME 23%. Según Nagaraja et al. incluido en este metaanálisis, la tasa de

rechazo fue del 9,5% en DA y de un 17% en DME, objetivándose que en la DA tanto el rechazo agudo de injerto como la FRI no influyeron negativamente en la supervivencia a un año del injerto, mientras que la FRI en DME sí tuvo un impacto negativo a 1 año.<sup>[10]</sup>

También se incluyó en el estudio variables como la **no función primaria** y el **fracaso del injerto**. No función primaria se definió como dependencia de diálisis o un aclaramiento de creatinina  $\leq 20$  ml/min a los 3 meses del trasplante, y un fracaso del injerto consiste en la necesidad de volver al tratamiento en diálisis o realizar un re-trasplante, sin englobar en esta definición la muerte del receptor si el trasplante funciona.<sup>[10]</sup>

Según el estudio realizado por Tojimbara et al, hubo un 8% de NFP y un 5% de fracaso de injerto de 256 trasplantes provenientes de DA (uno por rechazo agudo).<sup>[15]</sup> Tanto la tasa de no función primaria para los riñones de DA como para los de DME es baja, aunque hay mayor incidencia de NFP en DA (4 vs. 3% respectivamente; HR 1,49; IC del 95% 1,01-2,19; P = 0,04) según el estudio realizado por Summers et al. 2013.<sup>[14]</sup> Se obtuvieron resultados similares en el estudio Summers et al. 2015, en el que la incidencia actualizada para DA y DME fue de 3,1 y 2,5%, respectivamente (OR ajustado al riesgo 1,18; IC del 95% 0,9-1,5; P = 0,21).<sup>[11]</sup>

Por tanto, aunque objetivamente los resultados en cuanto a FRI, NFP y fracaso del injerto son peores en DA que en DME, y el FRI puede enmascarar un rechazo agudo y aumentar la duración de la estancia hospitalaria,<sup>[11]</sup> no han influido negativamente sobre las tasas de supervivencia del injerto y del paciente, por lo que se justifica un mayor estudio y desarrollo de los programas de trasplante renal en asistolia y respalda el aumento del mismo en los últimos años.

## 2.6. Factores asociados que influyen en el resultado del trasplante DA

Dentro de la DA, hay diversos factores que influyen en el resultado. El factor modificable que más influye es el tiempo de isquemia fría. Según el estudio GEODAS, una isquemia fría mayor de 14 horas aumenta el riesgo de NFP (OR 4,4; IC95% 1,3-14,4) y de FRI (1,6 IC95% 1,1-2,3), independientemente de otras variables, influyendo a largo plazo en la pérdida del injerto renal, principalmente en los receptores de DAC.<sup>[17]</sup>  
<sup>[18]</sup>

Por su parte, Summers et al. describió en los DAC mayor riesgo de pérdida del injerto en isquemia fría mayor de 24 horas (HR 2,36; IC95% 1,39–4,02) y en isquemias de entre 12 y 18 horas (HR 1,53; IC95% 1,03–2,30), respecto a isquemias de menos de 12 horas.<sup>[11]</sup>

Otro factor que influye es el método de preservación que se utiliza previo a la extracción de los órganos. Según GEODAS, en España se realizó laparotomía rápida con preservación estática en frío en un 61%, perfusión normotérmica con oxigenación extracorpórea en un 23% y canulación *antemortem* y perfusión fría en un 16%.<sup>[17]</sup> <sup>[18]</sup>

En relación con la perfusión normotérmica con oxigenación extracorpórea y el procedimiento habitual de extracción ultrarrápida de los órganos, la ECMO limita el daño isquémico que se produce en el órgano, restaurando los sustratos de energía de las células, y además permite que el procedimiento de extracción se pueda realizar sin tanta urgencia, lo que reduce las lesiones quirúrgicas en el riñón frecuentes en la cirugía rápida.<sup>[17]</sup>

A su vez, el uso de la máquina de perfusión como método de preservación ex situ reduce la tasa de FRI en un 25% (RR 0,75; IC95% 0,64-0,87; p=0,0002), aunque no disminuye la frecuencia de NFP ni mejora la supervivencia del injerto o del paciente ni la función renal a largo plazo.<sup>[17]</sup>

En la DANC la perfusión normotérmica con oxigenación extracorpórea mejora la supervivencia de los injertos renales al disminuir el riesgo de NFP por más de 4 veces. En la DA se cree que la tasa de FRI es menor si se usa perfusión regional normotérmica (18-40%) que con extracción super-rápida (48,5% en el registro británico y >60% en el holandés). En el Hospital Marqués de Valdecilla el uso de perfusión regional normotérmica en 27 DAC ha sido favorable, con una tasa de FRI baja (27%), una evolución de la función similar a los DME y sin diferencias en la supervivencia del injerto a 1 año entre DAC con preservación con perfusión regional normotérmica 92% vs. 97% con muerte encefálica (p = 0,315).<sup>[17]</sup>

Otra característica que influye es la terapia de inmusupresión que se usa. De forma habitual se utiliza una triple terapia consistente en tacrolimus, micofenolato y corticoides. En relación con el uso de inducción, se utiliza timoglobulina o basiliximab.<sup>[17]</sup>

En el estudio GEODAS ha observado que la inducción con Basiliximab aumenta el riesgo de FRI en un 47% comparada con la inducción con timoglobulina, mientras que en el estudio Favi et al. la inducción con timoglobulina asoció una menor pérdida de injerto en comparación al basiliximab (HR=0,503; IC95%=0,269-0,940; p=0,031), independientemente de otras variables como la edad del donante;<sup>[17] [18]</sup> y una mayor supervivencia del injerto que inducción con anti-IL2-Mab.<sup>[19]</sup>

## 2.7. Donación con criterios extendidos

Como se ha mencionado en el apartado 3, existen múltiples variables del donante que influyen en los resultados del trasplante, a parte del tipo de donación, que se incluirían en la categoría de **donante con criterios extendidos (DCE)**. Esta categoría engloba donantes mayores de 60 años o entre 50 y 59 años con dos criterios adicionales: muerte por accidente cerebrovascular, antecedentes de hipertensión o creatinina sérica >1,5 mg/dl.<sup>[10]</sup>

Utilizar los injertos renales de los donantes DCE o de donantes con valores elevados de KDRI resulta beneficioso para los receptores de un trasplante renal respecto a seguir en la lista de espera, especialmente para receptores mayores de 40 años, diabéticos y



en organizaciones con tiempos de espera medios prolongados, aunque aumentan el riesgo de pérdida del injerto en 1,7 veces.<sup>[17]</sup>

Se ha visto que el uso de injertos DAC/DCE aumenta la frecuencia de FRI, pero a largo plazo las tasas de supervivencia del injerto son similares o solo ligeramente inferiores a las de DME/DCE.<sup>[17]</sup>

Singh et al. registró una mayor frecuencia de NFP (2,9% vs. 0,9%) y de FRI (53,3% vs. 39,6%) al usar injertos DCE en comparación al grupo estándar de DA, observado igualmente en DME, tanto en NFP (1,5% vs. 0,7%) como en FRI (30,5% vs. 21,3%). En conclusión, el riesgo de NFP y FRI al usar injertos DCE es ligeramente mayor en receptores de DA, sin que la interacción DA/DCE fuese significativamente peor que DME/DCE. Posteriormente, Nagaraja et al. obtuvo resultados similares, con una frecuencia de FRI del 72% vs. 35% sin DCE ( $p < 0,001$ ), siendo similar a los resultados obtenidos con DME/DCE y una supervivencia del injerto a 2 años similar en ambos casos (81% vs. 79%,  $p = 0,77$ ).<sup>[17]</sup>

El tipo de donación también influye en la función renal, teniendo los receptores de injertos DAC/DCE peor función renal que los DAC/estándar y que los DME/DCE. Nagaraja et al. encontró que el filtrado glomerular estimado al 2º año era significativamente peor en el grupo de receptores de trasplantes DA/DCE (33 ml/min) que en el grupo con DA/criterios estándar (54 ml/min) y con DME/DCE (47 ml/min;  $p = 0,007$ ).<sup>[17]</sup>

A largo plazo, un injerto DA/DCE aumenta el riesgo tanto de pérdida del injerto censurando por muerte en comparación a los injertos DME/DCE, pero sin ser desproporcionadamente mayor que el riesgo de pérdida del injerto sufrido por los receptores de un injerto DA/criterios estándar respecto a DME/criterios estándar.<sup>[17]</sup>

Por último, destacar que la mortalidad asociada al trasplante de injertos de DAC/DCE se relaciona principalmente con la elevada edad del receptor, aunque los mayores de 60 años presentan mejor supervivencia que los que continúan en la lista de espera. Esto no se ha podido demostrar en los receptores de DAC/>65 años.<sup>[17]</sup>

Por tanto, habría que valorar el uso de injertos de DA/DCE para el trasplante renal y el beneficio que supondría respecto a la reducción de las listas de espera, siempre teniendo en cuenta que la utilización de estos órganos debe realizarse junto a la optimización de los tiempos quirúrgicos y el menor tiempo de isquemia fría posible.

### **3. OBJETIVOS**

**Hipótesis:** las tasas de supervivencia de los injertos de donación renal en asistolia comparadas con los de donación en muerte encefálica no presentan diferencias significativas en el HUMV, lo que conlleva un beneficio frente a los pacientes con ERT en lista de espera.

**Objetivo principal:** demostrar que los resultados del trasplante con injertos de DA es similar a DME.

**Objetivos secundarios:**

1. Comparar la supervivencia de los receptores de un injerto renal de donación en asistolia con los de donación en muerte encefálica
2. Comparar la supervivencia del injerto renal de donación en asistolia con los de donación en muerte encefálica
3. Comparar la tasa de función retrasada del injerto de donación en asistolia con los de donación en muerte encefálica
4. Comparar la tasa de no función primaria del injerto de donación en asistolia con los de donación en muerte encefálica
5. Comparar la tasa de rechazo agudo durante el primer año en los injertos de donación en asistolia con los de donación en muerte encefálica
6. Comparar las variables que influyen en la supervivencia del injerto de donación en asistolia controlada
7. Comparar la función renal al primer año en los injertos de donación en asistolia con los de donación en muerte encefálica

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Selección de pacientes y definición y registro de variables

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los trasplantados renales realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el 1 de octubre de 2014, cuando se inició el programa de asistolia, hasta 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron los trasplantes de donante vivo. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación del hospital. Las variables demográficas, clínicas y analíticas se recogieron de la base de datos de trasplante renal del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Esta base de datos se alimenta prospectivamente con la información que se genera en los trasplantados renales en cada revisión en consulta o en cada ingreso. Todos los pacientes fueron seguidos hasta 31 de diciembre de 2020 y no hubo ninguna pérdida de seguimiento. Entre las variables recogidas se encuentran:

- **Variables del receptor:** edad, sexo, causa de la insuficiencia renal crónica, tipo de tratamiento renal sustitutivo (TRS), anticuerpos (Ac) anti-HLA en el momento del trasplante detectados mediante Luminex y expresados como porcentaje de reactividad contra el panel (PRA) calculado, retrasplante.
- **Variables del donante:** edad, sexo, diagnóstico previo de hipertensión arterial y de diabetes, días de estancia en UCI.
- **Variables del trasplante y de su evolución:** isquemia fría, uso de máquina de perfusión y flujo final de la misma, número de incompatibilidades HLA (A, B, DR), retraso en la función inicial del injerto (definida por la necesidad de diálisis en la primera semana), rechazo agudo en el primer año (demostrado por biopsia renal), creatinina el día 10, mes 1, mes 3, mes 6, mes 12 y filtrado glomerular estimado por CKD-EPI al primer año. Se definió muerte con injerto funcionando como el fallecimiento del paciente mientras el injerto renal mantenía función suficiente sin precisar inicio de tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se definió pérdida del injerto excluyendo muerte cuando el paciente vuelve a precisar tratamiento sustitutivo renal o retrasplante. Se definió “no función primaria” (NFP) cuando el injerto renal no consigue función renal suficiente como para dejar de precisar tratamiento sustitutivo renal en ningún momento tras el trasplante.

### 4.2. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como **media  $\pm$  desviación estándar**. Las variables categóricas se describieron como las **frecuencias relativas**. Se compararon las características de los trasplantes de muerte encefálica, asistolia controlada y no controlada y su evolución mediante comparación de **medias mediante t de student** para las variables continuas y mediante **Chi-cuadrado** para las variables categóricas.

Se analizaron las variables relacionadas con la pérdida de los injertos en asistolia controlada censurando por fallecimiento mediante análisis no tiempo dependiente (comparación de medias mediante t de student para las variables continuas y mediante Chi-cuadrado para las variables categóricas) y tiempo dependiente mediante **regresión de Cox univariante** (tabla 3).

Se comparó mediante **análisis de Kaplan-Meier** la supervivencia del paciente y del injerto renal (censurando por fallecimiento) entre los pacientes de muerte encefálica, asistolia controlada y no controlada. Así mismo, se elaboraron gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier. Los valores de p menores del 5% definieron la significación estadística. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico **SPSS, versión 15.0** (SPSS Inc, Chicago, IL).

## 5. RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características principales de los trasplantes renales de donantes en muerte encefálica (148), asistolia controlada (70) y no controlada (19) realizados en nuestro centro en el periodo de estudio. El tiempo de seguimiento medio de los pacientes fue de  $3,0 \pm 1,7$  años. Los pacientes en asistolia controlada eran más frecuentemente varones, tanto el receptor como el donante y tenían isquemias frías más cortas que los de muerte encefálica. Los receptores de un injerto de donante en asistolia no controlada eran más frecuentemente varones y los donantes eran más jóvenes y tenían isquemias frías más cortas que los de muerte encefálica. No hubo diferencias significativas en la incidencia de función retrasada del injerto entre los tres grupos de pacientes (figura 1). Al 10º día y al 1º y 3º mes postrasplante la función renal fue significativamente mejor en los receptores de donantes de muerte encefálica frente a DAC, exceptuando a los receptores de DANC al 1º y 3º mes, que obtuvieron resultados parecidos a los de DME. No se observaron diferencias en los meses 6º y 12º (tabla 1 y figura 2).

No hubo diferencias en la incidencia de no función primaria entre los tres grupos ( $p=0,259$ ) (figura 3). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de rechazo agudo a lo largo del primer año (figura 4). La tasa de supervivencia del paciente al primer año no presentó diferencias significativas, aunque en el grupo de donación en asistolia no controlada no hubo ningún fallecimiento el primer año de seguimiento ( $p=0,259$ ).

Mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 5) no hubo diferencias significativas en la supervivencia de los receptores a lo largo del tiempo (Log-Rank  $p=0,955$ , supervivencia a 1 año 96,4% muerte encefálica, 95,2% asistolia controlada y 100% asistolia no controlada; supervivencia a 3 años 91% muerte encefálica, 88,3% asistolia controlada y 94,7% asistolia no controlada).

Según se puede apreciar en la figura, la mayoría de las pérdidas del injerto en los donantes en asistolia controlada tuvieron lugar en los primeros días postrasplante. No hubo diferencia en la tasa de pérdida del injerto censurando por fallecimiento entre los tres grupos ( $p=0,204$ ). Mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 6) no hubo diferencias significativas en la supervivencia de los injertos censurando por muerte a lo largo del tiempo (Log-Rank  $p = 0,234$ , supervivencia a 1 año 93,2% muerte encefálica, 88,6% asistolia controlada y 100% asistolia no controlada; supervivencia a 3 años 89,1% muerte encefálica, 84,6% asistolia controlada y 100% asistolia no controlada).

Se analizaron las variables relacionadas con la pérdida de los injertos en asistolia controlada censurando por fallecimiento (tabla 2). Ninguna de las variables pretrasplante ni postrasplante analizadas se relacionó con el riesgo de perder el injerto censurando por muerte mediante al análisis de regresión de Cox univariante (tabla 3).

## 5.1. TABLAS

Tabla 1. Características principales de los trasplantes renales

	<b>Muerte Encefálica (148)</b>	<b>Asistolia Controlada (70)</b>	<b>Asistolia No Controlada (19)</b>
<b>Edad Receptor (años)</b>	54 ± 11	57 ± 12	49 ± 13
<b>Sexo Receptor (varón)</b>	66%	74%*	95%*
<b>Causa ERC Nefropatía diabética</b>	26%	17%	11%
<b>Tipo TSR HD/DP/Pre/Tx</b>	62%/18%/14%/6%	69%/13%/10%/8%	52%/11%/26%/11%
<b>Retrasplante</b>	28%	26%	26%
<b>Edad Donante (años)</b>	52 ± 14	54 ± 13	44 ± 13*
<b>Sexo Donante (varón)</b>	57%	76%*	68%
<b>Máquina de Perfusión</b>	1%	51%*	95%*
<b>Incompatibilidades</b>	4,3 ± 1,1	4,4 ± 1,2	4,7 ± 1,1
<b>PRA calculado</b>			
<b>Isquemia fría (min)</b>	1059 ± 361	856 ± 513*	844 ± 344*
<b>Función retrasada del Injerto</b>	25%	30%	42%
<b>Rechazo agudo</b>	26%	19%	32%
<b>Creatinina día 10</b>	2,40 ± 1,88	3,09 ± 2,18*	4,49 ± 2,37*
<b>Creatinina mes 1</b>	1,53 ± 0,86	1,84 ± 1,11*	1,85 ± 0,84
<b>Creatinina mes 3</b>	1,51 ± 0,67	1,76 ± 0,97*	1,48 ± 0,43

	<b>Muerte Encefálica (148)</b>	<b>Asistolia Controlada (70)</b>	<b>Asistolia No Controlada (19)</b>
<b>Creatinina mes 6</b>	1,59 ± 0,72	1,57 ± 0,56	1,47 ± 0,27
<b>Creatinina mes 12</b>	1,47 ± 0,58	1,55 ± 0,75	1,81 ± 2,12
<b>FG estimado mes 12</b>	56 ± 20	53 ± 20	60 ± 18
<b>FG&lt;30 mes 12</b>	13%	11%	5%
<b>No función primaria</b>	10%	16%	0%
<b>Pérdida injerto mes 12</b>	10%	16%	0%
<b>Muerte mes 12</b>	3%	4%	0%
<b>Pérdida de injerto censurando muerte mes 12</b>	7%	11%	0%

\*P < 0,05 comparado con muerte encefálica

**Tabla 2. Características de los trasplantes de asistolia controlada funcionantes y no funcionantes censurando por muerte**

	<b>Asistolia controlada funcionante (57)</b>	<b>Asistolia Controlada no funcionante (10)</b>	<b>p</b>
<b>Edad Receptor (años)</b>	56 ± 12	57 ± 16	0,875
<b>Sexo Receptor (varón)</b>	74%	70%	0,808
<b>Causa ERC Nefropatía diabética</b>	16%	10%	0,636
<b>Retrasplante</b>	26%	20%	0,672
<b>Edad Donante (años)</b>	53 ± 12	57 ± 18	0,493
<b>Sexo Donante (varón)</b>	74%	90%	0,264
<b>Donante hipertenso</b>	16%	10%	0,636
<b>Donante diabético</b>	18%	10%	0,553
<b>Días en UCI</b>	8 ± 6	8 ± 8	0,990
<b>Máquina de Perfusión</b>	47%	70%	0,187
<b>Flujo máquina (ml/min)</b>	109 ± 47	113 ± 65	0,835
<b>Incompatibilidades</b>	4,4 ± 1,12	4,1 ± 1,3	0,398
<b>PRA calculado</b>			
<b>Isquemia fría (min)</b>	815 ± 510	1042 ± 537	0,201
<b>Función retrasada del Injerto</b>	26%	40%	0,376
<b>Rechazo agudo</b>	18%	20%	0,852

\*P &lt; 0,05



**Tabla 3. Análisis de regresión de Cox univariante de las variables relacionadas con la pérdida del injerto renal censurando por muerte**

	<b>HR</b>	<b>95%IC</b>	<b>p</b>
<b>Edad Receptor (años)</b>	1,008	0,958-1,061	0,751
<b>Sexo Receptor (varón)</b>	0,838	0,217-3,244	0,798
<b>Causa ERC Nefropatía diabética</b>	0,598	0,076-4,720	0,626
<b>Retrasplante</b>	0,758	0,161-3,582	0,727
<b>Edad Donante (años)</b>	1,021	0,966-1,079	0,469
<b>Sexo Donante (varón)</b>	3,019	0,382-23,830	0,295
<b>Donante hipertenso</b>	0,635	0,080-5,013	0,667
<b>Donante diabético</b>	0,581	0,073-4,590	0,606
<b>Días en UCI</b>	0,994	0,894-1,105	0,915
<b>Máquina de Perfusión</b>	2,478	0,640-9,587	0,189
<b>Flujo máquina (ml/min)</b>	1,001	0,986-1,016	0,932
<b>Incompatibilidades</b>	0,810	0,494-1,329	0,404
<b>PRA calculado</b>			
<b>Isquemia fría (min)</b>	1,001	1,000-1,002	0,177
<b>Función retrasada del Injerto</b>	1,749	0,493-6,203	0,386
<b>Rechazo agudo</b>	1,155	0,244-5,460	0,855

\*P &lt; 0,05

## 5.2. FIGURAS

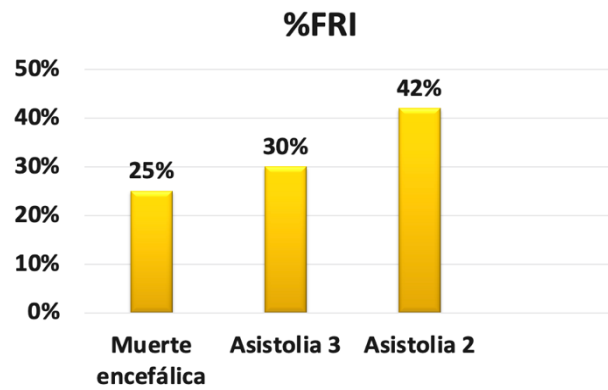
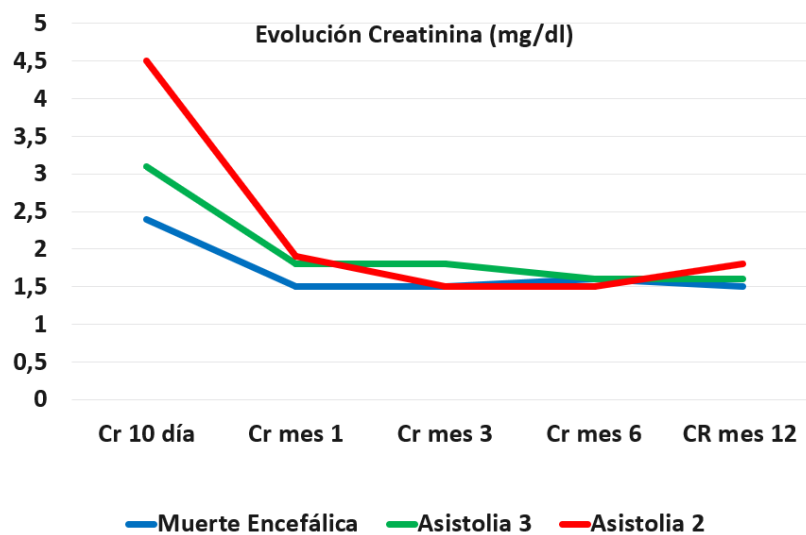
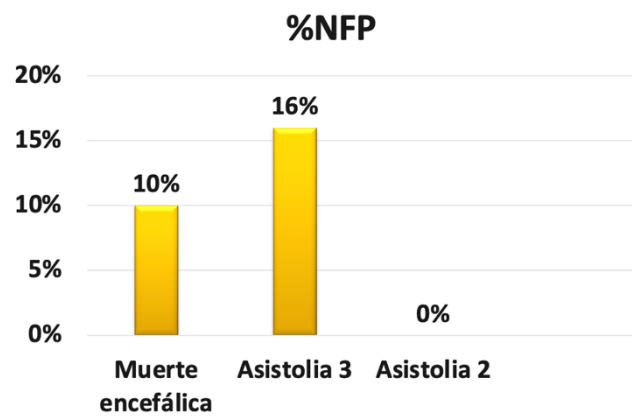


Figura 1. Incidencia de función retrasada del injerto.

Figura 2. Evolución de los valores de creatinina a lo largo del primer año.





**Figura 3. Incidencia de no función primaria.**

**Figura 4. Incidencia de rechazo agudo durante el primer año.**

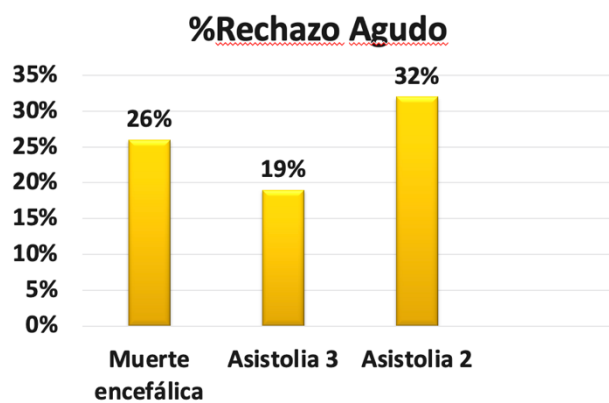


Figura 5. Supervivencia del paciente.

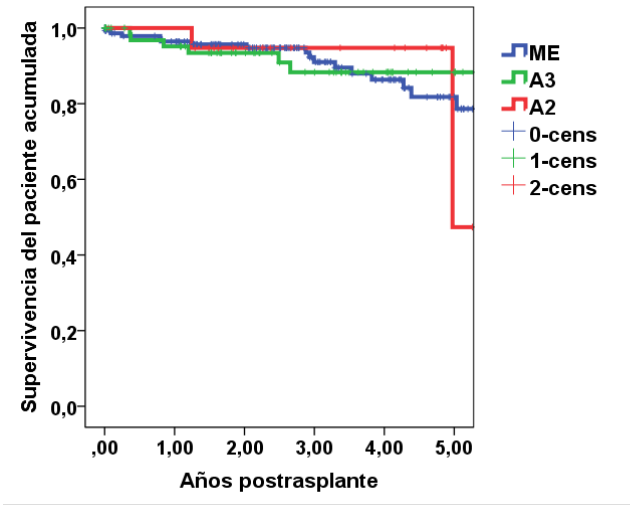
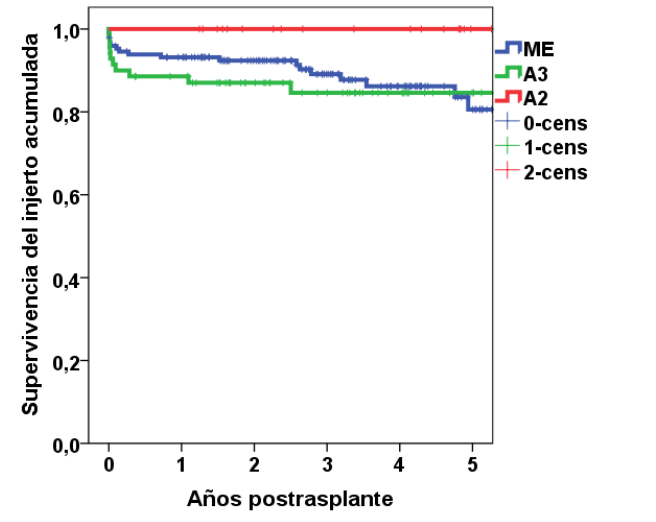


Figura 6. Supervivencia del injerto censurando por muerte.



## 6. DISCUSIÓN

En el estudio que realizamos analizando los resultados de los trasplantes renales realizados en el HUMV desde el 1 de octubre de 2014 hasta 31 de diciembre de 2019 se incluyó una cohorte de 237 trasplantes realizados en el hospital, consistente de 148 DME, 70 DAC y 19 DANC. El objetivo de nuestro trabajo era demostrar que los resultados del trasplante con injertos de DA eran similares a aquellos procedentes de DME. En el periodo de estudio se realizaron en el HUMV trasplantes renales de DA controlada como no controlada y ambos se compararon con los resultados de DME.

En relación con la supervivencia de los pacientes a 1 y 3 años, en nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas ( $p=0,955$ ) en los pacientes que han recibido un injerto de DA (89), tanto controlada como no controlada, frente a aquellos receptores de DME (148), al comparar los tres grupos entre sí. Estos resultados coinciden con los obtenidos a los tres años del trasplante en el estudio realizado por Summers et al. en 2013 (DA 91,4%; DME 92,2%; HR=0,98; IC95%=0,75-1,30;  $P=0,93$ )<sup>[14]</sup> y los recogidos en el metaanálisis realizado por Gavriilidis, donde se vio que no existen diferencias significativas a 1, 3 y 10 años, aunque se observó una mayor tasa de supervivencia del paciente a los 5 años de trasplante en DME frente a DA (HR=1,25; IC95%=1,10-1,41;  $p=0,006$ ).<sup>[10]</sup>

Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia de los injertos censurando por muerte a 1 y 3 años en el HUMV ( $p=0,204$ ), al igual que en el estudio de Summers et al. de 2013 (DA 88,2%; DME 90,0%; HR 1,18; IC95% 0,95-1,47;  $P=0,13$ )<sup>[14]</sup> y en el metaanálisis de Gavriilidis, en los que no hubo evidencia de diferencias significativas a 1 y 3 años, e incluso a más largo plazo, en los estudios recogidos en el metaanálisis, hasta 5 y 10 años obteniéndose resultados similares.<sup>[10]</sup> Tojimbara et al. tampoco refirieron diferencias en la supervivencia del injerto a partir del primer año (a 1, 5 y 10 años).<sup>[15]</sup> En cambio, algunos autores como Locke et al. encontraron una supervivencia del injerto a 5 años un 2% menor en DA que en DME con criterios estándar (DA=77,9%; DME=79,9%;  $p<0,001$ ), con un 21% más de pérdida de injerto en los receptores de riñones de DA frente a DME (HR=1,21;  $p=0,001$ ).<sup>[20]</sup>

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de función retrasada del injerto en el HUMV en injertos de DME y DA (controlada y no controlada). Sin embargo, en varios estudios realizados en otros países se ha observado una mayor tasa de FRI en DA que en DME: Summers et al. 2013 reportó una incidencia de FRI en DA del 49% frente al 24% de DME (OR=3,08; IC95%=2,60-3,65;  $p<0,0001$ );<sup>[14]</sup> en el estudio de Schaapherder se recoge una incidencia de FRI mayor en DA (42,1%) que en DME (17,4%) ( $p=0,0001$ ), siendo aproximadamente un 150% más;<sup>[16]</sup> Tojimbara reportó que la incidencia de FRI fue del 72% en los riñones de DA,<sup>[15]</sup> y en Locke fue de un 38,7% en DA frente a un 19,5% en DME ( $p<0,001$ ),<sup>[20]</sup> de la misma manera que se observa en el metaanálisis de Gavriilidis (DA=44%; DME=31%; OR=1,77; IC95%=1,14-2,74;  $p=0,01$ ).<sup>[10]</sup> El hecho de que no se detecten diferencias significativas en la tasa de función retrasada del injerto en nuestros pacientes con DME y DA puede ser debido al menor número de casos incluidos en el estudio. Como se puede observar en la figura 1 los pacientes con DA no controlada tenían una incidencia de FRI de 42%, los de DA controlada de 30% y los de DME de solo un 25%. Por otro lado, comparando con la

bibliografía referida, las tasas de FRI fueron menores en nuestros pacientes DA que en otros estudios, lo que puede deberse a los procedimientos específicos de mantenimiento y selección del donante que se llevan a cabo en nuestro centro. Específicamente, el que los donantes de DA no controlada fueran más jóvenes y tuvieran isquemias frías más cortas que los de muerte encefálica, junto con los estrictos criterios para que se acepten como donantes, comparado con otras unidades, pueden explicar los buenos resultados obtenidos.

Respecto a la incidencia de no función primaria, los resultados entre los tres grupos estudiados en el HUMV fueron similares ( $p=0,259$ ), mientras que en el estudio de Summers et al. 2013 se encontró mayor incidencia de NFP en DA (4%) frente a DME (3%) ( $HR=1,49$ ;  $IC95\%=1,01-2,19$ ;  $p=0,04$ ),<sup>[14]</sup> al igual que en los de Schaapherder (DA=10,3%; DME=7,9%;  $p=0,0001$ ),<sup>[16]</sup> Locke (DA=1,6%; DME=0,7%;  $p<0,001$ )<sup>[20]</sup> y Gavrilidis (DA=3,26%; DME=2,50%;  $OR=1,24$ ;  $IC95\%=1,01-1,52$ ;  $p=0,04$ ).<sup>[10]</sup> En cambio, en el estudio de Summers de 2015 la incidencia de NFP no resultó significativamente mayor en el grupo de DA ( $p=0,21$ ).<sup>[11]</sup>

En nuestro estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de rechazo agudo a lo largo del primer año, como en Summers et al. de 2013 (DA 12%; DME 13%;  $OR=0,86$   $IC95\%=0,70-1,06$ ;  $p=0,16$ )<sup>[14]</sup> y en Schaapherder (DA 0,4%; DME 0,5%;  $p=0,87$ ),<sup>[16]</sup> mientras que en el conjunto de estudio recogidos en Gavrilidis, se concluye que se produjeron menos rechazos agudos comprobados por biopsia en DA (9,5%) que en DME (17%) ( $OR=0,50$ ;  $IC95\%=0,33-0,76$ ;  $p=0,001$ ).<sup>[10]</sup>

También se comparó la función renal del injerto durante el primer año postrasplante. En el HUMV al 10º día y al 1º y 3º mes la función renal fue significativamente mejor en los pacientes receptores de DME que en DAC, sin hallarse diferencias al 6º mes y al año ni frente a DANC. En cambio, en Summers et al. de 2013 la función renal al año fue peor en receptores DA ( $eGFR=48$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) frente a los receptores de DME (50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ( $p=0,01$ ),<sup>[14]</sup> mientras que, al aumentar el tiempo de seguimiento en un estudio publicado posteriormente en 2015, se vio que a 5 años no había diferencias (DA 49,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; DME 48,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p=0,97$ ).<sup>[11]</sup> Y para Schaapherder, la función renal 1 y 5 años no presentaba diferencias salvo en aquellos injertos que habían presentado FRI, presentando los receptores de DA un 12% menos de función renal.<sup>[16]</sup> Por tanto, a largo plazo, parece que la función renal de los injertos procedentes de asistolia y de muerte encefálica es similar.

Ninguna de las variables pretrasplante ni postrasplante analizadas en el HUMV en asistolia controlada se relacionó con pérdida del injerto renal (tabla 3). Estas variables incluyen el uso de maquina de perfusión y el tiempo de isquemia fría que ha tenido, así como FRI y el rechazo agudo, entre otras. Sí que se apreció diferencia entre injertos de DA y DME en relación con el tiempo de isquemia fría (tabla 1). Este hallazgo se justifica por la práctica habitual en la mayoría de los centros de intentar acortar la isquemia fría en estos injertos de DA, ya que pueden ser más susceptibles a sufrir el daño de la isquemia al haber sufrido un periodo de isquemia/hipoperfusión previo que no sufren los injertos de DME.

En el estudio de Summers et al. de 2013, las ocho variables estudiadas (edad del donante, HTA del donante, concentración de creatinina sérica del donante premortem, edad del receptor, causa principal de enfermedad renal, grado de discordancia HLA, centro de trasplante y tiempo de isquemia fría) tampoco estaban asociadas con la pérdida del injerto. En relación con la edad, cabe destacar que, a mayor edad del donante, la supervivencia del injerto se reduce de manera global ( $p<0,0001$ ), sobre todo en mayores de 60 años en comparación a donantes jóvenes, independientemente de tratarse de un injerto de DME o DAC o DANC, sin observarse diferencias entre ellos.<sup>[14]</sup> Estos resultados son similares en el estudio de Summers et al. 2015<sup>[11]</sup> y en el metaanálisis de Gavriilidis.<sup>[10]</sup> Según Locke et al, los injertos de DA de donantes menores de 50 años presentan menor incidencia de FRI y mayor supervivencia del injerto que aquellos de DA mayores de 50 años, y supervivencia a 5 años similares a los de DME.<sup>[20]</sup> Aunque en nuestra población no se ha detectado su influencia, quizá por el tamaño muestral, la edad del donante sí parece relacionada con una peor evolución del injerto de DA en la bibliografía analizada.

De forma similar, en nuestros receptores de injertos de DA controlada una mayor isquemia fría no se relacionó con un mayor riesgo de pérdida del injerto renal. Este hallazgo contrasta con lo previamente reportado en otras series de pacientes. En el estudio Summers et al. 2013, respecto al tiempo de isquemia fría, no se encontró relación entre el riesgo de pérdida de injerto renal con su duración de 12h a 18h ( $p=0,07$ ), pero a medida que aumentaba el TIF, aumentaba el riesgo de pérdida en injertos de DA ( $p=0,004$  a las 24h), no siendo el caso en injertos de DME. Por lo tanto, una duración del TIF superior a 18h influye en la supervivencia del injerto de DA.<sup>[14]</sup> En el análisis posterior realizado en 2015, en el que se aumentó el seguimiento a cinco años, se extrajeron las mismas conclusiones.<sup>[11]</sup> En el estudio de Locke et al., una mayor isquemia fría se correlacionó con una mayor incidencia de FRI ( $<12h$  vs  $>12h$ ;  $p>0,001$ ), aumentando la incidencia a medida que aumenta el tiempo de isquemia fría hasta un 63,1% de FRI por un tiempo de isquemia fría  $>48h$  en la cohorte de asistolia, y que esto influye negativamente en la supervivencia del injerto.<sup>[20]</sup> En cambio, el estudio de Schaapherder refiere que solo influye una isquemia fría de 24h en una menor supervivencia del injerto de DA a 90 días del trasplante ( $p=0,007$ ), pero posteriormente los resultados son similares a DME ( $p=0,41$ ).<sup>[16]</sup> Aun así, no hay consenso en la literatura sobre su influencia, pues algunos autores como Kayler et al. también detectaron que, incluso en riñones con diferencias superiores a 15h de isquemia fría procedentes de un mismo donante, la supervivencia de los injertos a largo plazo era similar.<sup>[21]</sup>

Nuestro estudio, por tanto, demuestra que los resultados del trasplante con injertos de DA son similares a aquellos que se obtienen con injertos de DME en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Estos resultados coinciden con los de muchos estudios ya realizados en otros países y hospitales, aunque resulta necesario destacar que muchos de estos valoran la supervivencia a más largo plazo, con tiempos de seguimiento a 5 y 10 años, por lo que no podríamos contrastar estos resultados con los del HUMV, por el momento.

Al contrario que en el HUMV, en un número considerable de estudios previos hay una mayor incidencia de función retrasada y de no función primaria en los injertos de DA, y

que, aunque en la mayor parte la función renal durante el primer año es parecida, hay peor función renal en aquellos que han realizado FRI, como se objetiva en el estudio de Schaapherder, siendo más propensos a realizar FRI los injertos de DA, como ya se ha mencionado.<sup>[16]</sup> En cualquier caso, en lo que coinciden todos estos estudios es que ninguna de estas variables afecta a la supervivencia tanto del paciente como del injerto a 1 y 3 años, y como se ha visto en otros estudios, incluso a más largo plazo (10 años), y tampoco influyen en la pérdida de injertos en asistolia.

Se ha visto que la mortalidad de los pacientes en diálisis en lista de espera de trasplante es mayor que en aquellos que reciben un trasplante renal a partir del primer año de duración del mismo, por lo que, al obtenerse resultados similares en los injertos de DA y de DME, la opción del trasplante renal con injertos de donantes en asistolia supone un beneficio para los pacientes en comparación a seguir en diálisis. Por tanto, se justifica que se desarrollen los programas de trasplante renal en asistolia de forma paralela a los de muerte encefálica, disminuyendo así las listas de espera de manera global y la mortalidad asociada a ellas.



## **7. CONCLUSIONES**

A partir de nuestros datos de pacientes trasplantados renales del HUMV se puede concluir que los resultados que se obtienen con la donación en asistolia son similares que los que se obtienen con los donantes en muerte encefálica. No se observaron diferencias significativas en la tasa de rechazo agudo el primer año, en la incidencia de función retrasada y de no función primaria del injerto, ni tampoco en la supervivencia de los pacientes ni de los injertos. En nuestra cohorte de receptores de trasplante renal de DA controlada no encontramos que ninguna variable se relacionara con la supervivencia del injerto renal.

La donación en asistolia ofrece resultados comparables a los de la muerte encefálica, lo que permite expandir el pool de donantes, que, de otra manera se hubieran perdido, y reducir las listas de espera para recibir un trasplante renal. Los buenos resultados obtenidos con la donación en asistolia no controlada reafirman la idea de que un protocolo estricto de selección y mantenimiento del donante y del órgano permite obtener órganos con resultados comparables a los de otras modalidades de donación.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

Para finalizar el trabajo, no quería dejar de agradecer a todas aquellas personas que lo han hecho posible.

En primer lugar, a mi director de trabajo el Dr. Emilio Rodrigo Calabia, por su implicación, que ha resuelto todas mis dudas y concertado mil reuniones para que saliera adelante de la mejor forma posible, siempre dispuesto, y supo transmitirme su importancia e ilusión con el proyecto. Además, agradecer a mi codirector, el Dr. Eduardo Miñambres García, y a todo el equipo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, del servicio de Nefrología y de la Unidad de Cuidado Intensivos, y al equipo de trasplantes, que han hecho posible que saliera adelante con la meticulosa recogida de datos y siempre cuidando de los pacientes.

A mis compañeros y profesores de carrera, y a la Universidad de Cantabria, que me han acompañado y dado las herramientas necesarias para terminar con éxito esta etapa.

Gracias a mis amigos, que han sido una red de apoyo muy grande durante todos estos años, y que han hecho de la carrera un camino más fácil.

En una mención especial, no puedo olvidar a mi familia, a mis abuelos, que me transmitieron desde pequeña su pasión por esta profesión, y a mis padres, Susana y Rafael, que siempre me han apoyado y han sido mi soporte en todo momento, acompañándome día tras día en toda mi carrera y dándome fuerzas, ánimo y cariño. Siempre estaré agradecida, sin ellos no hubiera sido posible.

Como decía Albert Einstein,

*“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”.*

Muchas gracias.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica. Nefrología al día (sociedad española de nefrología) 2020. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>.
- [2] Kamyar K-Z, Csaba PK, Elani S et al. Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease. Revisión. Nephrology Dialysis Transplantation 2017; 32(2): 91–98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837675/>
- [3] Mahillo Durán B. Médico Adjunto ONT en representación del REER. Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante 2018 (datos preliminares). Congreso A Coruña 2019. Disponible en: [https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN\\_2019\\_REER\\_modificada.pdf](https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN_2019_REER_modificada.pdf)
- [4] Lukowsky LR, Kheifets L, Arah OA et al. Patterns and predictors of early mortality in incident hemodialysis patients: new insights. American Journal of Nephrology 2012; 35 (6): 548-558. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677686/>
- [5] Memoria de actividad de donación y trasplante renal España 2019. Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad\\_de\\_Donación\\_y\\_Trasplante\\_Renal\\_2019.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donación_y_Trasplante_Renal_2019.pdf)
- [6] Heilman RL, Mathur A, Smith ML et al. Increasing the Use of Kidneys From Unconventional and High-Risk Deceased Donors. Minireview. American Journal of Transplantation 2016; 16: 3086–3092.
- [7] Torras Ambros J, Sánchez Fructuoso A, Cruzado Garrit JM. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado. Nefrología al día (sociedad española de nefrología) 2019. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-evaluacion-del-donante-cadaver-preservacion-240>
- [8] Salvador Torregrosa S, María Paz Fuset MP, Castelló A et al. Oxigenación de membrana extracorpórea para soporte cardíaco o respiratorio en adultos. Cirugía cardiovascular 2009; 16 (2): 163-77. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirurgia-cardiovascular-358-articulo-oxigenacion-membrana-extracorporea-soporte-cardiaco-S1134009609701627>
- [9] Pérez Flores I, Sánchez Fructuoso A. Trasplante renal de donantes en asistolia. Revisión monográfica. NefroPlus 2016; 8(1): 1-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-trasplante-renal-donantes-asistolia-X1888970016556196>
- [10] Gavriilidis P, Inston NG. Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. Transplant Review 2020; 34 (4):100563. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100563>

- [11] Summers DM, Watson CJE, Pettigrew J et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney International* 2015; 88, 241–249; doi:10.1038/ki.2015.88
- [12] Brook NR, Waller JR, Richardson AC et al. A report on the activity and clinical outcomes of renal non-heart beating donor transplantation in the United Kingdom. *Clinical Transplantation* 2004; 18 (6), 627-633. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2004.00287.x>
- [13] Chaib E. Non Heart-Beating Donors in England. *Clinics* 2008; 63(1): 121–134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664192/>
- [14] Summers DM, Johnson RH, Hudson A et al. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2013; 381, 727–34. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61685-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61685-7)
- [15] Tojimbara T, Fuchinoue S, Iwadoh K et al. Improved Outcomes of Renal Transplantation from Cardiac Death Donors: A 30-Year Single Center Experience. *American journal of transplantation* 2007; 7 (3), 609-617. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2007.01664.x>
- [16] Schaapherder A, Leonie GM, Wijermars et al. Equivalent Long-term Transplantation Outcomes for Kidneys Donated After Brain Death and Cardiac Death: Conclusions from a Nationwide Evaluation. *EClinicalMedicine* 2018; 4–5, 25–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.007>
- [17] Barreda P, Redondo P, Miñambres E, Rodrigo E. Resultados del trasplante renal con donante en asistolia controlada expandido. *Nefrología* 2021, en prensa.
- [18] Pérez-Sáez MJ, Lafuente Covarrubias O, Hernández D et al. Early outcomes of kidney transplantation from elderly donors after circulatory death (GEODAS study). *BMC Nephrology* 2019; 20: 233. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593497/>
- [19] Favi E, Puliatti C, Lesari S et al. Impact of Donor Age on Clinical Outcomes of Primary Single Kidney Transplantation From Maastricht Category-III Donors After Circulatory Death. *Transplantation Direct* 2018; 4: e396; doi: 10.1097/TXD.0000000000000835.
- [20] Locke JE, Segev DL, Warren DS et al. Outcomes of Kidneys from Donors After Cardiac Death: Implications for Allocation and Preservation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7 (7), 1797-1807. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2007.01852.x>
- [21] Kayler LK, Srinivas TR, Schold J.D. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (12), 2657–2664. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2011.03817.x>